

УДК 616.24-002-06:616.444-053.2  
DOI 10.11603/24116-4944.2018.1.8802

©Г. А. Павлишин, О. Д. Кибар

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет  
имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

## ОЦЕНКА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И УРОВЕНЬ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ИЗ ЙОДОДЕФИЦИТНОГО РЕГИОНА

**Цель исследования** – изучить состояние антиоксидантной защиты при внебольничной пневмонии средней степени тяжести и тяжелом течении этого заболевания во взаимосвязи с особенностями субклеточного распределения йода в организме ребенка.

**Материалы и методы.** Обследовано 70 детей с внегоспитальной пневмонией. Исследовали йодную обеспеченность пациентов путем изучения субклеточного распределения йода в крови, оценивали состояние системы антиоксидантной защиты, состояние стрессзависимых систем и уровень молекулярных повреждений.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Установлено меньшее содержание органифицированного йода (на 12 и 59 % соответственно) и высокую концентрацию в крови неорганического йода (21 и 48 % соответственно) при пневмонии средней степени тяжести и тяжелом течении этого заболевания относительно группы контроля. Тяжелое течение пневмонии сопровождалось активацией каталазы, угнетением супероксиддисмутазы на фоне увеличения содержания оксидрадикалов, интенсивного образования окислительномодифицированных белков и усиления фрагментации ДНК. Выявленные изменения имеют тенденцию к уменьшению в зависимости от степени тяжести пневмонии.

**Выводы.** Выявленные изменения показателей внутриклеточного пула йода и его распределение в организме прямо пропорциональны тяжести внебольничной пневмонии. Тяжелое течение пневмонии способствует резкому повышению концентрации неорганического йода с одновременным снижением уровня органического йода в крови. Колебания показателей окислительного стресса и уровень молекулярных повреждений у детей с внегоспитальной пневмонией коррелируют с тяжестью заболевания.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония; субклеточное распределение йода; окислительный стресс; цитотоксичность; йододефицит.

## ОЦІНКА ОКИСНОГО СТРЕСУ І РІВЕНЬ МОЛЕКУЛЯРНИХ УШКОДЖЕНЬ ПРИ ПОЗАЛІКАРНЯНІЙ ПНЕВМОНІЇ В ДІТЕЙ ІЗ ЙОДОДЕФІЦИТНОГО РЕГІОНУ

**Мета дослідження** – вивчити стан антиоксидантного захисту при позалікарняній пневмонії середнього ступеня тяжкості й тяжкому перебігу цього захворювання у взаємозв'язку з особливостями субклітинного розподілу йоду в організмі дитини.

**Матеріали та методи.** Обстежено 70 дітей з позалікарняною пневмонією. Досліджували йодну забезпеченість пацієнтів шляхом вивчення субклітинного розподілу йоду в крові, оцінювали стан системи антиоксидантного захисту, стан стресзалежних систем і рівень молекулярних ушкоджень.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено менший вміст органіфікованого йоду (на 12 і 59 % відповідно) та високу концентрацію в крові неорганічного йоду (21 і 48 % відповідно) при пневмонії середнього ступеня тяжкості й тяжкому перебігу цього захворювання щодо групи контролю. Тяжкий перебіг пневмонії супроводжувався активацією каталази, пригніченням супероксиддисмутаз на тлі збільшення вмісту оксидрадикалів, інтенсивного утворення окисномодифікованих білків і посилення фрагментації ДНК. Виявлені зміни мають тенденцію до зменшення залежно від ступеня тяжкості пневмонії.

**Висновки.** Виявлені зміни показників внутрішньоклітинного пулу йоду і його розподіл в організмі прямо пропорційні тяжкості позалікарняної пневмонії. Тяжкий перебіг пневмонії сприяє різкому підвищенню концентрації неорганічного йоду з одночасним зниженням рівня органічного йоду в крові. Коливання показників окисного стресу і рівень молекулярних ушкоджень у дітей з позалікарняною пневмонією корелюють із тяжкістю захворювання.

**Ключові слова:** позалікарняна пневмонія; субклітинний розподіл йоду; окисний стрес; цитотоксичність; йододефіцит.

## EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS AND LEVEL OF MOLECULAR DAMAGE IN CHILDREN WITH PNEUMONIA FROM THE IODINE DEFICIENCY REGION

**The aim of the study** – to learn the state of antioxidant protection and the subcellular distribution of iodine in children with moderate and severe course of community-acquired pneumonia.

**Materials and Methods.** Seventy children with community-acquired pneumonia were examined. All children were examined subcellular iodine in the blood, the state of the antioxidant defense system, the state of stress-responsive systems and the level of molecular damage were assessed.

**Results and Discussion.** A lower concentration of organified iodine was found (by 12 % and 59 %, respectively) and a high concentration of inorganic iodine (21 % and 48 %, respectively) in moderate and severe course pneumonia in compare to the control group. The severe course of pneumonia was accompanied by activation of catalase, suppression of superoxide dismutase, and against the background of increased oxyradical content, intensive formation of oxidative modification of proteins, and enhancement of DNA fragmentation. The revealed changes tend to decrease depending on the severity of pneumonia.

**Conclusions.** The distribution of intracellular pool of iodine in the body are directly proportional to the severity of community-acquired pneumonia. The heavy flow of pneumonia contributes to a sharp increase in the concentration of inorganic iodine with

a simultaneous decrease in the level of organic iodine in the blood. Fluctuations in the indices of oxidative stress and the level of molecular damage in children with community-acquired pneumonia correlate with the severity of the disease.

**Key words:** community-acquired pneumonia; intracellular iodine distribution; oxidative stress; cytotoxicity; iodine deficiency.

**ВСТУПЛЕНИЕ.** Внебольничная пневмония (ВП) у детей относится к числу наиболее часто встречаемых заболеваний инфекционного генеза. Основные тенденции научных исследований указанной патологии направлены на разработку дополнительных диагностических критериев пневмонии у детей [1–3]. Невзирая на значительные успехи, достигнутые в изучении патогенеза, диагностики и лечения ВП, некоторые аспекты ее развития, а также вопросы относительно тяжести течения и прогрессирования остаются дискуссионными. Это ведет к поиску новых маркеров тяжести течения пневмонии, выявлению коморбидных состояний, изучению их влияния на организм ребенка. Так, огромное воздействие на организм, в частности на иммунологическую реактивность, оказывает йододефицит (ЙД), особенно у населения, проживающего в условиях йодной эндемии [4, 5]. Ключевым моментом при ЙД являются изменение внутриклеточного пула йода со сниженной секрецией тиреоидных гормонов, избыточное образование свободных радикалов и инициация окислительного стресса, вследствие чего возникает ряд молекулярных и генетических нарушений, что отрицательно влияет на иммунную систему с развитием соматической патологии, предрасположенности к частым респираторным заболеваниям. Механизмы развития йододефицитных заболеваний, в частности гипо- и гипертиреоза, эндемического йододефицитного узлового коллоидного зоба, опосредованно через окислительное повреждение тиреоцитов исследованы на достаточном уровне [6, 7]. Однако особенности внутриклеточного распределения йода в крови в организме детей с разной степенью тяжести пневмонии из йододефицитного региона не в фундаментальных исследованиях не освещены.

При развитии пневмонии под действием инфекционного агента фагоциты начинают продуцировать активные формы кислорода, значительный рост которых сдерживается антиоксидантной системой организма. При активации свободнорадикального перекисного окисления начинается повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот собственных тканей организма. Весомую роль в развитии изменений в различных органах связывают с образованием продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) или перекисного окисления белков как неспецифической патогенетической цепи формирования многих патологических состояний в организме. Доказано, что окислительномодифицированные белки выступают в роли маркеров эндогенной интоксикации [8–10]. В дальнейшем продукты перекисного окисления белков стимулируют перекисное окисление липидов, окислительное повреждение ДНК, нарушение ферментативных процессов в организме, функционирования ионных каналов и рецепторов клеток, кроме того, они сами проявляют выраженное цитотоксическое действие [11–13].

Таким образом, патогенетические процессы при пневмонии и развитии ее осложнений, сопровождаемые окислительным стрессом, можно рассматривать как показатели активности про- и антиоксидантной систем, непосредственно определяя уровни свободнорадикальных

продуктов, элементы антиоксидантной системы, маркеры повреждения ДНК. Последние представляются важными, учитывая вклад генетических нарушений в иммунные процессы организма, возможность их индукции различными факторами [14–17]. Существует множество эндо- и экзогенных факторов, способных вызвать дисбаланс про- и антиоксидантной систем. Одной из важных причин нарушений в генетическом аппарате является воздействие средовых факторов, в частности ЙД, последствия после чернобыльской катастрофы (что еще больше усилило неблагоприятное влияние йододефицита на растущий организм), наличие которых необходимо учитывать для выделения групп риска при развитии ВП на фоне ЙД [4, 5, 18]. Так, дефицит йода в эндемичных районах оказывает неблагоприятное влияние на организм человека в целом, и особенно это актуально для растущего детского организма. Рецидивирующие респираторные инфекции, снижение защитных сил организма часто связаны с повреждающим действием генотоксикантов (опасные токсические вещества, загрязнение воздуха, природный йододефицит и др.), которое заключается в повреждении структуры ДНК и индукции различных мутаций, приводящих к тяжелому течению, развитию осложнений и рецидивированию заболевания [6, 19]. В доступной литературе сравнительно мало освещены данные о генотоксическом влиянии окислительного стресса при ВП на фоне сопутствующего ЙД, поэтому представляется целесообразным более подробно рассмотреть его механизмы.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оптимизировать методы диагностики внебольничной пневмонии у детей из йододефицитного региона с выделением дополнительных критериев тяжести заболевания на основе изучения показателей окислительного стресса во взаимосвязи с субклеточным распределением йода в организме ребенка.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 70 детей в возрасте 4–14 лет, которые находились на стационарном лечении в областной детской клинической больнице г. Тернополя с диагнозом внебольничной пневмонии. Группу контроля (n=35) составили здоровые лица, сопоставимые по возрасту. В условиях стационара пациентам с ВП проводили клинико-лабораторное, инструментальное обследования соответственно критериям диагностики пневмонии и оценки тяжести состояния согласно существующим протоколам и шкале Pneumonia Severity Index [20, 21]. По степени тяжести течения пневмонии всех больных распределили на две группы. Первую группу (I) составили 35 пациентов с ВП средней степени тяжести, что соответствовало I–II степеням по шкале тяжести, вторую (II) – 35 детей с тяжелым течением заболевания, что соответствовало III–IV степеням по шкале тяжести. Средний возраст исследуемых детей составил (6,7±2,7) года. Все дети постоянно проживали в регионе йододефицита легкой и средней степеней тяжести и не имели типичных нарушений функции щитовидной железы.

Степень активности антиоксидантной системы оценивали по содержанию ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы и определяли спектрофотометрически

[22]. Образование оксирадикалов в крови оценивали флуориметрическим методом [23]. Повреждение ДНК (признак гено- и цитотоксичности) определяли по разрывам цепей депротенизированной ДНК методом щелочного осаждения в 10 % гомогенате ткани в 50 мМ трис-ЭДТА буферном растворе, рН 8,0, который содержит 0,5 % натрия додецилсульфата при волне возбуждения (ex.) 360 нм и волне излучения (em.) 450 нм [24].

Степень йодной обеспеченности организма определяли путем исследования уровня неорганического и органифицированного йода в крови по методике [25].

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена методом вариационной статистики при помощи стандартизованного пакета программ Statistica 10.0. Поскольку распределение большинства показателей не соответствовало законам нормальности (согласно тесту Шапиро – Уилка, Лилиефорда), описательную статистику представляли в виде медианы и межквартильного размаха – Me (Q25–Q75). Сравнение в трех группах проводили с помощью непараметрического теста Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis ANOVA), апостериорный анализ – по критерию Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) с поправкой Бонферрони. Для выяснения характера и силы связи между исследуемыми параметрами использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Все статистические тесты были двусторонними, значимым считали уровень  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Согласно рекомендациям ВОЗ/ЮНИСЕФ/ICCIDD, медиана йодурии – величина динамичная, которая адекватно отображает употребление йода только на момент исследования, ввиду высоких индивидуальных колебаний экскреции йода с мочой у отдельного индивидуума. Следовательно, этот метод может быть применен только для определения степени обеспеченности йодом всей популяции в обследуемом регионе и не пригоден для оценки индивидуального потребления йода [26]. Однако определение концентрации йода в депонирующих тканях, сыворотке крови, а также внутриклеточное распределение интратиреоидного пула йода на его органические и неорганические компоненты в крови отражают экспозицию данного элемента в течение длительного времени, что может являться индивидуальным показателем обмена йода в организме человека. Это имеет огромное значение при оценке состояния здоровья населения, проживающего в условиях йододефицита. Таким образом, для оценки йодной обеспеченности исследуемых групп мы исследовали показатель внутриклеточного распределения йода на фракции в сыворотке крови детей.

Органифицированный и неорганический йод в крови больных детей оценивали в зависимости от тяжести клинического течения пневмонии. Результаты проведенных исследований показали, что содержание органифицированного йода в крови детей с пневмонией меньше, а концентрация неорганического йода выше (особенно при тяжелом течении пневмонии) в сравнении с группой контроля (табл. 1).

Исходные данные пациентов с тяжелым течением пневмонии свидетельствовали о достоверном снижении уровня органифицированного йода на 59 %, тогда как содержание неорганического йода в крови резко возрастало на 48 % по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Интерпретация полученных показателей методом линейного регрессионного анализа позволяет сделать заключение о наличии обратной связи между уровнями распределения внутриклеточного йода на органифицированный и неорганический ( $r = -0,645$ ,  $p < 0,05$ ), которая имела тенденцию к уменьшению в зависимости от степени тяжести пневмонии (табл. 1). Данные обследования пациентов I группы также свидетельствовали об изменении содержания внутриклеточного пула йода, однако колебания показателей этой группы, по сравнению с контролем (III группа), выражены незначительно и не достоверны ( $p > 0,05$ ). Согласно представленным результатам, при пневмонии средней степени тяжести диапазон варибельности показателей внутриклеточного распределения йода меньше по сравнению с тяжелым течением заболевания.

Окислительный стресс, возникающий в результате нарушения баланса между образованием и обезвреживанием активных форм кислорода, считается неспецифическим признаком влияния неблагоприятных факторов различного происхождения на организм человека [11]. Показатели эффективности функционирования системы антиоксидантной защиты и прооксидантов представлены в таблице 2.

Исследование показателей окислительного статуса детей с ВП показало, что продукция оксирадикалов у детей I и II групп превосходила в 1,3 и 2 раза показатели группы здоровых детей ( $p < 0,05$ ). Выявлен достоверный рост образования оксирадикалов относительно группы контроля ( $p_{1-3} < 0,05$  и  $p_{2-3} < 0,05$  соответственно), что коррелировало со степенью тяжести заболевания. Во время дыхательного стресса происходит образование активных форм кислорода, в частности его агрессивной формы – оксирадикалов, которые обладают антимикробным действием. Однако чрезмерное образование оксирадикалов приводит к окислительному

Таблица 1. Субклеточное распределение йода в крови детей

Показатель		Средняя степень тяжести ВП (I группа), n=35	Тяжелое течение ВП (II группа), n=35	Группа контроля (III группа), n=35
Уровень внутриклеточного йода в крови, мкг/г	Органифицированный йод, мкг/г	122,1 (119,3; 127,3) <sup>1,3</sup>	86,1 (79,3; 93,9) <sup>2</sup>	136,75 (132,45; 144,75)
	Неорганический йод, мкг/г	9,8 (8,2; 11,2) <sup>1,3</sup>	14,9 (13,8; 15,7) <sup>2</sup>	7,7 (7,55; 8)

Примечание. <sup>1</sup> – различия в I группе и группе контроля ( $p_{1-3} > 0,05$ ); <sup>2</sup> – различия во II группе и группе контроля ( $p_{2-3} < 0,05$ ); <sup>3</sup> – различия в I и II группах ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

Таблица 2. Характеристики стрессчувствительных систем и генотоксичности у наблюдавшихся детей

Показатель	Средняя степень тяжести ВП (I группа), n=35	Тяжелое течение ВП (II группа), n=35	Группа контроля (III группа), n=35
СОД, у.е./мг белка	3,91 (2,7; 4,69)*	2,04 (1,61; 3,51)*	2,82 (2,62; 2,87)
Каталаза, ммоль/(мин·мг белка)	345,69 (307,16; 381,11)	472,91 (444,13; 531,84)*	326,82 (317,11; 340,41)
Разрывы цепей ДНК, нг/мг белка	7,9 (7,3; 9,8)	13,42 (10,3; 15,46)*	7,1 (6,3; 7,45)
Образование оксирадикалов, УОФ/(мин·мг белка)	28,1 (24,2; 32,1)*	40,2 (34,2; 42,5)*	22,15 (20,15; 24,1)
Образование окислительно-модифицированных белков, нмоль/мг белка	1,27 (1,16; 1,49)	2,21 (1,88; 2,53)*	1,11 (1,11; 1,32)

Примечание. \* – различия, по сравнению с группой контроля, достоверны ( $p < 0,05$ ).

стрессу с нарушением функции клеток, повреждением и их гибелью.

При исследовании системы антиоксидантной защиты у пациентов с тяжелым течением пневмонии (II группа) наблюдали уменьшение активности супероксиддисмутазы относительно группы контроля ( $p_{2-3} < 0,05$ ), что связано с ее интенсивным потреблением с целью дезактивации оксирадикалов, и снижение токсического воздействия активных форм кислорода. Однако данный показатель претерпевал противоположные изменения среди пациентов I группы, у которых отмечали его увеличение в 1,2 раза относительно группы контроля ( $p_{1-3} < 0,05$ ), что указывает на компенсаторную способность антиоксидантной системы. Активность каталазы в обеих группах превышала таковые показатели в группе здоровых детей, что способствовало активации процессов перекисного окисления липидов и компенсаторной реакции этих ферментов. Образование оксирадикалов и каталазная активность в исследуемых группах испытывали однонаправленные изменения ( $r = 0,600$ ,  $p < 0,05$ ) в зависимости от степени тяжести патологического процесса при пневмонии. В частности, при пневмонии средней степени тяжести (I группа) уровень данных показателей уменьшался.

При проведении дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса (H-критерий) статистических характеристик показателей окислительного стресса в сыворотке крови обследуемых было выяснено, что H-критерий является высокозначимым по всем параметрам (табл. 3).

Это дает право утверждать, что статистические характеристики соответствующих показателей различных групп достоверно значимо отличаются между собой, а

уровень активности исследуемых параметров зависит от принадлежности пациентов к той или иной группе.

Еще одним из маркеров окислительного стресса служат процессы окислительной модификации белков сыворотки крови, что отражено в научной литературе [27]. Анализ спонтанной ОМБ у обследованных детей выявил существенные различия интенсивности окислительного стресса среди пациентов I и II групп (табл. 2). Установлено повышение концентрации окислительно-модифицированных белков в группе детей с тяжелым течением ВП более чем в 2 раза относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ). Что же касается изменения данных показателей у пациентов I группы, то они выражены незначительно и статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Было установлено влияние тяжести воспалительного процесса при пневмонии на показатели гено- и цитотоксичности. Повышенный уровень фрагментированной ДНК относительно контроля отмечен в группе детей с тяжелым течением ВП ( $p < 0,05$ ). Сравнение отдельных характеристик с помощью корреляционного анализа свидетельствует о тесной связи между содержанием каталазы и количеством разрывов цепей ДНК ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,01$ ), а также между активностью супероксиддисмутазы и интенсивностью образования оксирадикалов ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,01$ ). Это может свидетельствовать об адекватности ответа первого звена антиоксидантной защиты на окислительное повреждение.

Тяжелое течение ВП отмечали на фоне сниженной способности организма органифицировать йод и увеличения образования оксирадикалов и окислительно-модифицированных белков, а также роста уровня

Таблица 3. Статистические характеристики множественного и парного сравнения показателей окислительного стресса в обследуемых детей

Статистические критерии сравнения и уровень их значимости		Показатель окислительного стресса				
		СОД, у.е./мг белка	каталаза, ммоль/(мин·мг белка)	разрывы цепей ДНК, нг/мг белка	образование оксирадикалов	образование окислительно-модифицированных белков, нмоль/мг белка
KW	H	27,63	64,54	59,62	78,65	71,32
	P	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
MW	P	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$
		$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-3} > 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
		$p_{2-3} > 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$

Примечание. Уровень статистической значимости, согласно поправке Бонферрони, при сравнении показателей групп с контролем был избран  $p < 0,017$ .



повреждения ДНК, что, в свою очередь, приводило к активации антиоксидантной защиты. Активацию фермента антиоксидантной защиты каталазы ( $r=0,49$ ,  $p<0,01$ ) и увеличение уровня повреждения ДНК ( $r=0,86$ ,  $p<0,01$ ) отмечали на фоне повышенной концентрации неорганического йода в крови (табл. 1). Характер изменений этих показателей в группе детей с пневмонией средней степени тяжести выражен меньше и статистически незначим ( $p>0,05$ ).

Таким образом, проживание детей в эндемических по йоду регионах приводит к скрытому ЙД в организме, который, в свою очередь, усугубляется тяжестью воспалительного процесса. Так, при ЙД на фоне истощения компенсаторных возможностей гипертрофированных тироцитов происходит нарушение органификации йодида в организме человека, что приводит к его избытку, который в дальнейшем способствует образованию токсичных промежуточных образований йодида в организме [6, 7]. Все это обуславливает стимулирующее действие на систему антиоксидантной защиты. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что пониженное содержание йода в организме человека приводит к постепенной гиперплазии эпителия тироцитов, которые теряют способность органифицировать весь йод в железе, что ведет к излишнему накоплению неорганического йода в органах и тканях, сыворотке крови, волосах, моче. В результате этого складываются предпосылки для дефицита «строительного материала» для гормонов щитовидной железы и развития гипотироксинемии, что влечет за собой сбой в регуляции иммунной системы с повышенной адгезией микроорганизмов к клеточной стенке и выраженное снижение противомикробной защиты организма ребенка. У детей с выявленным ЙД отмечают более тяжелое те-

чение ВП и достоверное возрастание частоты развития осложнений ( $p<0,05$ ) [4, 5].

**ВЫВОДЫ.** 1. У детей с внегоспитальной пневмонией из йододефицитного региона нарушается органификация йода и возрастает содержание неорганического йода. Последнее происходит на фоне активации системы антиоксидантной защиты, увеличения образования оксисрадикалов и уровня повреждения ДНК. Интенсивность этих изменений коррелирует со степенью тяжести заболевания.

2. При пневмонии средней тяжести наблюдают умеренное увеличение продукции оксисрадикалов, которые оказывают защитный антимикробный эффект.

3. Тяжелое течение пневмонии у детей характеризуется «неправильным» внутриклеточным распределением йода на фракции, а также чрезмерной генерацией окислительной модификации белков сыворотки крови с недостаточной активностью ферментов антиоксидантной защиты. Это подтверждает интенсивность окислительного стресса с повышением цитотоксичности (увеличение разрывов цепей ДНК) и дестабилизацией клеточных мембран, инактивацией ферментативных систем, что может служить дополнительным диагностическим критерием тяжести внебольничной пневмонии у детей из йододефицитных регионов.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.** Полученные результаты имеют большое прогностическое значение относительно влияния сопутствующего йододефицита на прогноз тяжести течения пневмонии и развития осложнений. В свою очередь, вышесказанное обосновывает целесообразность поиска и изучения новых маркеров тяжелого течения пневмонии в детском возрасте на фоне йододефицита.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. End preventable deaths: Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea. World Health Organization/The United Nations Children's Fund (UNICEF) 2013.
2. Внебольничные пневмонии у детей на современном этапе / под ред. В. К. Козлова. – Хабаровск : ООО «Издательский дом «АРНО», 2016. – 186 с.
3. Решетар Д. В. Негоспітальні пневмонії: деякі аспекти патогенетичних механізмів розвитку / Д. В. Решетар // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина». – 2015. – № 1 (51). – С. 246–253.
4. Мащенко М. Є. Профілактика йододефіцитних захворювань: що має знати та може зробити педіатр і лікар загальної практики? (Клінічні рекомендації) / М. Є. Мащенко // Современная педиатрия. – 2017. – № 2 (82). – С. 8–16.
5. Zimmermann M. B. Update on iodine status worldwide / M. B. Zimmermann, M. Andersson // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2012. – Vol. 19. – P. 382–387.
6. Металопонуюча функція та антиоксидантні властивості щитоподібної залози людей, хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб / Г. І. Фальфушинська, Л. Л. Гнатишина, Д. В. Осадчук [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2011. – № 6 (83). – С. 92–97.
7. Falfushynska H. Oxidative stress in human thyroid gland under iodine deficiency nodular goiter: from harmless to hazard depending on copper and iodine subcellular distribution /
8. H. Falfushynska, L. Gnatyshyna, A. Shulgai // International Journal of Medicine and Medical Research. – 2015. – No. 1 (1). – P. 5–11.
9. Ясінський Р. М. Стан перекисного окислення білків при хіміорезистентному туберкульозі та СНІД-асоційованому туберкульозі / Р. М. Ясінський, О. М. Разнатовська, О. А. Растворов // Укр. журн. клініч. та лаб. медицини. – 2012. – № 1 (7). – С. 189–193.
10. Zhiyou C. Protein oxidative modifications: beneficial roles in disease and health / C. Zhiyou, Y. Liang-Jun // J. Biochem. Pharmacol. Res. – 2013. – No. 1. – P. 15–26.
11. Патогенетические механизмы обменных нарушений в условиях внебольничных пневмоний и рекуррентных респираторных заболеваний / А. Донос, С. Гараева, А. Леорда [и др.] // Studia Universitatis Moldaviae. – 2016. – № 6 (96). – С. 58–64.
12. Muravlyova L. Characteristic of the oxidative stress in blood of patients in dependence of community-acquired pneumonia severity / L. Muravlyova, V. Molotov–Luchankiy, R. Bakirova [et al.] // J. Med. Sci. – 2016. – Vol. 4 (1). – P. 122–127. [Electronic resource]. – Access mode: <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2016.040> (accessed 7 March 2018)
13. Glutathione peroxidase-1 protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice / C. Duong, H. J. Seow, S. Bozinovski [et al.] // American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2010. – Vol. 3 (299). –

P. 425–433. [Electronic resource]. – Access mode: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00038.2010>. (accessed 17 January 2018)

13. Mechanisms of neutrophil accumulation in the lungs against bacteria / G. Balamayooran, S. Batra, M. B. Fessler [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 1(43). – P. 5–16.

14. Streptococcus pneumoniae secretes hydrogen peroxide leading to DNA damage and apoptosis in lung cells / P. Raia, M. Parrish, I. J. Tay [et al.] // *PNAS.* – 2015. – Vol. 6. – P. E3421–E3430. [Electronic resource]. – Access mode: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1424144112](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1424144112) (accessed 27 January 2018)

15. Streptococcus pneumoniae secretes hydrogen peroxide leading to DNA damage and apoptosis in lung cells / P. Raia, M. Parrish, I. J. Tay [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2015. – Vol. 112. – P. E3421–E3430.

16. Wu M. Host DNA repair proteins in response to *Pseudomonas aeruginosa* in lung epithelial cells and in mice / M. Wu // *Infect. Immun.* – 2011. – Vol. 1 (79). – P. 75–87.

17. Chlamydia infection promotes host DNA damage and proliferation but impairs the DNA damage response / C. Chumduri, R. K. Gurumurthy, P. K. Zadora [et al.] // *Cell Host Microbe.* – 2013. – Vol. 6 (13). – P. 746–758.

18. Донос А. А. Профили свободных аминокислот в сыворотке крови как показатель иммунного статуса часто болеющих детей и детей с пневмонией / А. А. Донос, С. Н. Гараева, А. И. Леорда // *Евразийский Союз ученых (ЕСУ). Медицинские науки.* – 2015. – № 12 (21). – С. 60–63.

19. Usonis V. Comparison between diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children in various medical centres across Europe with the United States, United Kingdom and the World Health Organization guidelines / V. Usonis, R. Ivaskevicius, J. Diez-Domingo // *Pneumonia.* – 2016. – Vol. 8, No 5. [Electronic resource]. – Access mode: <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0005-y> (accessed 2 March 2018)

## REFERENCES

1. End preventable deaths: Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea. World Health Organization/The United Nations Children's Fund (UNICEF) 2013.

2. Kozlov, V.K. (2016). *Vnebolnichnye pnevmonii u detey na sovremennoy etape [Community-acquired pneumonia in children at the present stage]*. Habarovsk: OOO Izdatelskiy dom "ARNO" [in Russian].

3. Reshetar, D.V. (2015). *Nehospitalni pnevmonii: deaki aspekty patohenetychnykh mekhanizmiv rozvytku [Community acquired pneumonia: some aspects of pathogenic mechanisms]*. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu, seriia "Medytsyna"* – *Scientific Bulletin of Uzhhorod University, Series "Medicine"*, 51 (1), 246–253 [in Ukrainian].

4. Zimmermann, M.B., & Andersson, M. (2012). Update on iodine status worldwide. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 19, 382–387.

5. Mamenko, M.E. (2017). *Profilaktyka yododefitsytnykh zakhvoriuvan: shcho maie znaty ta mozhe zrobyty pediatri i likar zahalnoi praktyky? (Klinichni rekomendatsii) [Prevention of iodine deficiency: what should a pediatrician and general practitioner know and be able to do? (Clinical recommendations)]*. *Sovremennaya pediatriya – Modern Pediatrics*, 82 (2), 8–16 [in Ukrainian].

6. Falfushynska, H.I., Hnatyshyna, L.L., Osadchuk, D.V., Shidlovskiy, V.O., & Stoliar, O.B. (2011). *Metalodeponuiucha funktsiia ta anty-oksydantni vlastyivosti shchytovidnoyi zalozy*

20. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія»: наказ МОЗ України від 13.01.05 р. № 18 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua> (accessed 3 March 2018).

21. Майданник В. Г. Клінічні настанови з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини / В. Г. Майданник, Є. О. Ємчинська. – К., 2014. – 43 с.

22. Hassoun E. A. The induction of oxidative stress and cellular death by the drinking water disinfection by-products, dichloroacetate and trichloroacetate in J774.A1 cells / E. A. Hassoun, S. Ray // *Comp. Biochem. Physiol.* – 2003. – Vol. 135C, No. 2. – P. 119–128.

23. Bass D. A. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: A graded response to membrane stimulation / D. A. Bass, J. W. Parce, L. R. Dechatelet // *Immunol.* – 1993. – Vol. 130. – P. 1910–1917.

24. Olive P. L. DNA precipitation assay: a rapid and simple method for detecting DNA damage in mammalian cells / P. L. Olive // *Environ. Mol. Mutagen.* – 1988. – Vol. 11, No. 4. – P. 487–495.

25. Декларацийний патент на корисну модель 45332 (UA), МПК G09B 23/28 (2009.01). Спосіб визначення концентрації йоду в біосубстраті / В. О. Шідловський, О. Б. Столяр, Д. В. Осадчук, О. В. Шідловський, Г. І. Фальфушинська. – № u2009 04032 ; заявл. 24.04.09 ; опубл. 10.11.09, Бюл. № 21.

26. Assessment of iodine deficiency diseases and monitoring their elimination: a guide for program managers. – 3rd edition. – Kyiv: "K.I.S."; 2008. – 104 p.

27. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling / S. B. Wall, J. Y. Oh, A. R. Diers, A. Landar // *Frontiers in Physiology.* – 2012. – Vol. 3. – P. 369–378.

liudei, khvorykh na yododefitsytnyi vuzlovyy koloidnyi zob [Thyroid metaldepositing function and antioxidating properties in patients with iodine-deficit nodular colloid goiter]. *Ukr. Biokh., Zhurn. – Ukrainian Biochemical Journal*, 83 (6), 92–97 [in Ukrainian].

7. Falfushynska, H., Hnatyshyna, L., & Shulhai, A. (2015). Oxidative stress in human thyroid gland under iodine deficiency nodular goiter: from harmless to hazard depending on copper and iodine subcellular distribution. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 1 (1), 5–11.

8. Yasynskyi, R.M., Raznatovska, O.M., Rastvorov, O.A. (2012). Stan perekysnoho oksylennia bilku pry khimioirezystentnomu tuberkulozi ta SNID-asotsiirovaniu tuberkulozi [The state of peroxidation of proteins at drug-resistant tuberculosis and AIDS-associated tuberculosis]. *Ukr. zhurn. klin. ta med. medytsyny – Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 7 (1), 189–193 [in Ukrainian].

9. Zhiyou, C., & Liang-Jun, Y. (2013). Protein oxidative modifications: beneficial roles in disease and health. *J. Biochem. Pharmacol. Res.*, 1, 15–26.

10. Donos, A., Garaeva, S., Leorda, A., Furduj, V., Postolati, G., Redkozubova, G. (2016). *Patogeneticheskie mekhanizmy obmennykh narusheniy v usloviyakh vnebolnichnykh pnevmonii i rekurrentnykh respiratornykh zabolevaniy [Pathogenetic mechanisms of metabolic disorders under community-acquired pneumonia and recurrent respiratory diseases]*. *Studia Universitatis Moldaviae*, 96 (6), 58–64 [in Russian].

11. Muravlyova, L., Molotov–Luchankiy, V., Bakirova, R., Klyuyev, D., Demidchik, L., & Lee, V. (2016). Characteristic of the oxidative stress in blood of patients in dependence of community-acquired pneumonia severity. *J. Med. Sci.*, 1 (4), 122-127. doi: 10.3889/oamjms.2016.040
12. Duong, C., Seow, H.J., Bozinovski, S., Anderson, G.P., Vlahos, R. (2010). Glutathione peroxidase–1 protects against cigarette smoke–induced lung inflammation in mice. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 3 (299), 425-433. doi: 10.1152/ajplung.00038.2010.
13. Balamayooran, G., Batra, S., Balamayooran, M.B., Fessler, K.L., & Jeyaseelan, S. (2010). *Mechanisms of neutrophil accumulation in the lungs against bacteria*, 43 (1), 5-16.
14. Raia, P., Parrish, M., Tay, I.J., Ackerman, A., He, F., Kwang, J., ... Engelward, B.P. (2015). Streptococcus pneumoniae secretes hydrogen peroxide leading to DNA damage and apoptosis in lung cells. *PNAS*, 6, 3421-3430. – Retrieved from: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1424144112](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1424144112)
15. Rai, P., Parrish, M., Tay, I.J., Li, N., Ackerman, S., Kwang, J., ... Engelward, B.P. (2015). Streptococcus pneumoniae secretes hydrogen peroxide leading to DNA damage and apoptosis in lung cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 112, 3421-3430.
16. Wu, M. (2011). Host DNA repair proteins in response to *Pseudomonas aeruginosa* in lung epithelial cells and in mice. *Infect. Immun.*, 79 (1), 75-87.
17. Chumduri, C., Gurumurthy, R.K., Zadora, P.K., Mi, Y., & Meyer, T.F. (2013). Chlamydia infection promotes host DNA damage and proliferation but impairs the DNA damage response. *Cell Host Microbe*, 13 (6), 746-758.
18. Donos, A., Garaeva, S., Leorda, A. (2015). Profili svobodnykh aminokislot v sivorotke krovi kak pokazatel immunnogo statusa chasto boleyushchikh detey i detey s pnevmoniyey [Profiles of free amino acids in the blood serum as an indicator of the immune status of often ill children and children with pneumonia]. *Eurasian Union Science (EUS). Medical sciences*, 21 (12), 60-63 [in Russian].
19. Usonis, V., Ivaskевичius R., Diez–Domingo J., Esposito S., Falup-Pecurariu, O.G., Finn, A., ... Greenberg, D. (2016). Comparison between diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children in various medical centres across Europe with the United States, United Kingdom and the World Health Organization guidelines. *Pneumonia*, 8, 5 [in Russian]. <https://doi.org/10.1186/s41479-016-0005-y>
20. Nakaz MOZ Ukraini vid 13.01.05 № 18 Pro zatverdzhennia Protokoliv nadannia medychnoi dopomohy ditiam za spetsialnistiu "Dytiacha pulmonologhiia" [Order of MOH of Ukraine from 13.01.05 № 18 About claim of Protocols of grant of medicare to the children after speciality the "Child's pulmonology"]. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua> [in Ukrainian].
21. Maidannyk, V.H., Yemchynska, Ye.O. (2014). *Klinichni nastanovy z diahnozyky ta likuvannia pozalikarnianoї pnevmonii u ditei z pozytsii dokazovoi medytsyny* [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in children from the point of view of evidence-based medicine]. Kyiv [in Ukrainian].
22. Hassoun, E.A., & Ray, S. (2003). The induction of oxidative stress and cellular death by the drinking water disinfection by-products, dichloroacetate and trichloroacetate in J774 A1 cells. *Comp. Biochem. Physiol.*, 2 (13), 119-128.
23. Bass, D.A., Parce, J.W., & Dechatelet, L.R. (1993). Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: A graded response to membrane stimulation. *Immunol.*, 130, 1910-1917.
24. Olive, P.L. (1988). DNA precipitation assay: a rapid and simple method for detecting DNA damage in mammalian cells. *Environ. Mol. Mutagen.*, 4 (11), 487-495.
25. Shidlovskiy, V.O., Stoliar, O.B., Osadchuk, D.V. (2009)/ Deklaratsiyni patent na korysnu model. Method for determining the concentration of iodine in a biosubstrate. UA patent 45332 [in Ukrainian].
26. *Assessment of iodine deficiency diseases and monitoring their elimination: a guide for program managers.* – 3rd edition. Kyiv: "K.I.S."
27. Wal, S.B., Oh, J.Y., Diers, A.R., & Landar, A. (2012). Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling. *Frontiers in Physiology*, 3, 369-378.

Отримано 16.01.18